

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

n° 369

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Geneviève GILLIER, née JURAMIE
le 28 octobre 1939 à Alger (Algérie)
Externe des Hôpitaux d'Alger

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME
D'ELHERS-DANLOS.
DIFFICULTES ET LIMITES DIAGNOSTIQUES.
(Discussion à propos d'un cas)

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1968

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Geneviève GILLIER, née JURAMIE
le 28 octobre 1939 à Alger (Algérie)
Externe des Hôpitaux d'Alger

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME
D'ELHERS-DANLOS.
DIFFICULTES ET LIMITES DIAGNOSTIQUES.
(Discussion à propos d'un cas)

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

THÈSE

1938

DOCTORAT EN MÉDECINE

Généraliste à ALGER, rue LAMARTE
le 28 octobre 1938 à Alger (Algérie)
Externe des Hôpitaux d'Alger



CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME
D'ETAT-MAIGRI
DIAGNOSTIC ET LIMITES DIAGNOSTIQUES
(Discussion à propos d'un cas)

Président : M. JULIEN LAMARTE, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VÉRNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	RICHET (G.)
Néphrologie	LE BEAU (J.)
Neuro-chirurgie	LHERMITTE F.
Neurologie	PICHOT (P.)
Neuro-psychiatrie	MADURO (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A tous les miens.

A notre Président de Thèse.

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE.

Professeur de Clinique Médicale Infantile et Pédiatrie
Sociale à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin des Hôpitaux.

Nous le remercions du très grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la Présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Docteur JSALET

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré notre sujet, et nous a
honoré en nous confiant ce travail.

Nous le remercions de la grande bienveillance
avec laquelle nous sommes accueillie dans son
service et lui exprimons notre respectueux
attachement.

A Monsieur le Docteur J. HEWITT

Médecin des Hôpitaux.
Maître de Conférence Agrégé de Dermatologie.

Qui a eu la grande bienveillance de nous
accueillir dans son service et de nous aider
dans l'élaboration de ce travail.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

HISTORIQUE

Il semble qu'il ne soit pas inutile pour la bonne compréhension du syndrome et la discussion diagnostique de ce dernier, de retracer l'historique et l'évolution des idées le concernant, en soulignant avec Mac KUSICK qu'aucun désordre, aucun trouble du tissu conjonctif n'a d'histoire aussi ancienne.

C'est en 1682, que le premier cas semble avoir été décrit par JOB VON MERKEREN, chirurgien à Amsterdam. Il s'agissait d'un espagnol de 23 ans, présentant une hyperélasticité de la peau, extraordinaire, limitée à la partie droite du corps. Il pouvait avec la main gauche porter à la hanche la peau de son épaule droite et de sa mamelle, et également étendre la peau de son menton sur sa poitrine en forme de longue barbe, la portant ensuite sur le sommet de la tête en cachant les deux yeux. Il arrivait également à étendre la peau du genou droit et de la jambe, de la longueur d'un 1/2 yard environ, tandis que la peau du côté gauche du corps ne souffrait aucune extension.

Ensuite de nombreux dermatologistes décrivent cet état.

En 1888, KOPP, décrit le premier cas familial (père et le fils).

GOULD et PYLE publient la photographie d'un exhibitionniste nommé Felix Wherle qui pouvait étirer sa peau et également ses doigts en avant et en arrière.

1890 : Du MESNIL.

1892 : WILLIAMS travaillant dans le laboratoire de UNNA, et en

1894 UNNA effectuent les premières recherches histologiques mais ne constatent aucun changement spécifique.

C'est en 1899, qu'ELHERS dans une présentation à la Société de Dermatologie en donne la première description complète, précise mais non détaillée.

Il s'agissait d'un jeune homme de l'île de Bornholm dont il n'avait pas "la moindre idée de ce qu'il pouvait avoir". Ainsi sont décrits l'extrême laxité de la peau, la laxité articulaire, les lésions cicatricielles nombreuses, diffuses.

ELHERS insiste sur la tendance hémorragique du sujet. Un traumatisme minime entraînant de volumineux hématomes, ceux-ci s'organisent parfois en nodules (tumeurs molluscoïdes).

De son côté dès 1891, TSCHERNOGOBOW à la Société de Dermatologie et de Vénérologie de Moscou, présentait des observations du syndrome qu'il décrivait comme associant : hyperélasticité et fragilité cutanées, hyperlaxité ligamentaire; tumeurs pseudo-molluscoïdes. Syndrome relevant d'un trouble fondamental et généralisé du tissu conjonctif.

Le 3 mai 1906 : A la Société française de Dermatologie, HALLOPEAU et MACE de LEPINAY publient un cas de xanthome tubéreux et de tumeurs juvéniles offrant les caractères du xanthome diabétique.

Il s'agissait d'un horloger de 66 ans, né avec un pied bot.
A 17 ans : déviation de la colonne vertébrale.
Depuis l'enfance : saillies anormales au niveau des coudes et des genoux, saignant et suppurant facilement.
A l'examen : ils retrouvèrent :

1) Une forte scoliose à convexité droite.

2) Des cicatrices multiples (au niveau de la tête, (front, cuir chevelu, coudes, mains, régions fessières) dont quelques unes avaient une teinte jaune.

Si nous ajoutons : minceur de la peau et élasticité, éléments qui existaient mais n'avaient pas été mentionnés par les auteurs, nous retrouvons les éléments du syndrome.

C'est ce que fit DANLOS, 18 mois plus tard, qui, ayant l'occasion d'examiner le sujet conteste le diagnostic de xanthome porté par HALLOPEAU et MACE de LEPINAY, porte celui de "Cutis LAXA" rattachant au syndrome les lésions cutanées, les tumeurs pseudo-molluscoïdes. Il le définit ainsi :

"L'état spécial de la peau, d'une minceur anormale, d'une élasticité extraordinaire domine la situation et constitue avec la vulnérabilité excessive, la caractéristique de l'état morbide".

Quelques mois auparavant, COHN au Congrès de la Société Allemande de Dermatologie, en avait rapporté une observation très complète.

Ensuite tout se passa comme si pendant des années le syndrome n'avait intéressé personne. En effet, on ne retrouve pas beaucoup de travaux le concernant.

En 1925, A.GILBERT, M.VILLARET, et GRELLETY-BOSVIEL présentent l'observation d'un malade atteint "d'hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau". Il s'agissait semble-t-il d'une forme incomplète du syndrome.

La communication de E.SCHULMANN et G.LEVY COBLENTZ à la Société de Dermatologie de Paris (le 7 juillet 1932) appela à nouveau l'attention des dermatologistes sur le syndrome. Leur cas fut identifié à celui de DANLOS.

Quelques mois plus tard, NAVARRO MARTIN et G.AGUILERA M. rapportèrent un cas semblable au précédent mais sans faire mention de la laxité articulaire.

A la même époque, BURROWS, décrivit sous le nom d'épidermolyse bulleuse avec cutis hyperelastica une observation très analogue à celle de DANLOS. Bien que l'auteur ait surtout attiré l'attention sur l'hyperélasticité de la peau. On retrouve sur des photographies de petites cicatrices et des tumeurs comparables à celles du syndrome décrit par DANLOS.

Telles furent donc jusque là les principales étapes de description du syndrome.

CLINIQUE

Le syndrome d'ELHERS. DANLOS est caractérisé par :

I - LESIONS CUTANÉES

A - FRAGILITE CUTANÉE

Cette fragilité est telle qu'elle peut entraîner des modifications au niveau des régions où le pannicule adipeux est peu important et où les os sont à peine protégés par le tissu sous-cutané.

Ainsi, selon RONCHESE, il s'agirait le plus souvent d'enfants dont les genoux et les jambes offrent un tableau caractéristique qui suffirait à lui seul à faire porter le diagnostic :

Cicatrices nombreuses, aux contours irréguliers, recouvertes d'une peau atrophique et plissée souvent "luisante et comme papyracée" (ANDRE et DUHAMEL). Des cicatrices semblables sont souvent retrouvées au niveau de la crête tibiale. En reprenant les descriptions cliniques des différents auteurs, on se rend compte qu'elles sont tantôt atrophiques, lisses ou plissées, parfois leucodermiques entourées de plages pigmentées, tantôt saillantes pseudo-molluscoïdes formant des bourrelets brônâtres ou violacés. A ce propos, nous pouvons rappeler la suggestion de M.MIGET qui était la suivante :

Les cicatrices atrophiques succèdent à un traumatisme unique, tandis que les molluscoïdes succèdent à des traumatismes répétés.

En fait, l'étude dermatologique de M.DUPERRAT, nous montre que les éléments sont d'une variété infinie :

Il peut s'agir de cicatrices, (nous venons d'en parler), que celles-ci soient spontanées ou post-opératoires, mais aussi de "papules

xanthématoïdes" pseudo-syphilitiques décrites d'ailleurs par ELHERS puis par DANLOS.

Parfois, ce sont de petits noyaux hypodermiques (de la taille d'un noyau de cerise) fuyant sous le doigt. Enfin, on peut rencontrer des taches pigmentaires, des naevis, etc...

Pourquoi parle-t-on de fragilité cutanée ?

Essentiellement, parce qu'il n'y a aucune proportion entre le traumatisme causal et la plaie qui en résulte. C'est cette fillette de 7 ans, citée par DUPERRAT qui, en sautant à la corde s'ouvre transversalement la peau de la cuisse.

D'ailleurs, c'est souvent cette disproportion entre la cause et l'effet qui attire l'attention.

La plaie ainsi créée va-t-elle guérir rapidement ? Tout au moins normalement ? Non.

Le plus souvent, elle affecte un type particulier "la fissure s'élargit et craque comme une étoffe tendue". Les lèvres se recroquevillent, découvrant des lobules graisseux (GADRAT et BAZEX).

Elle est suturée mais les points lâchent. La suture se déchire. On est contraint de la renouveler à deux ou trois reprises. C'est pour cette raison que bien souvent elle ne sera pas suturée mais que les bords seront simplement rapprochés à l'aide d'un sparadrap.

Enfin, cette plaie va-t-elle cicatriser ?

Elle va le faire mais lentement et mettre des mois voire des années pour certaines blessures.

Ainsi, le malade cité par GADRAT, GUERCY et CABRE, atteint d'une maladie d'ELHERS DANLOS certaine, avec cicatrices pseudo-molluscoïdes, hyperélasticité cutanée et hyperlaxité articulaire, qui, à la suite de scarifications pour vaccinations par le B.C.G. a présenté une escarre arrondie de 7 cm de diamètre, guérissant au bout d'un mois.

D'où l'attitude d'ailleurs souvent adoptée de proscrire les vaccinations par scarification chez de tels sujets.

Nous terminerons en disant que cette peau "fragile" est sensible aux infections et qu'elle est fréquemment le siège de suppurations, folliculite, furoncles, etc...

B - FRAGILITE VASCULAIRE

A la fragilité cutanée, s'ajoute en effet une fragilité vasculaire. Dans les régions où le pannicule adipeux est peu épais, on assiste après un simple étirement de la peau ou une légère contusion à l'apparition d'hématomes, d'ecchymoses, de décollements bulleux séro-hématiques.

Ces hématomes vont évoluer quelquefois vers la calcification, et si l'on pratique des radiographies, on les voit affectant deux types :

rondes elles sont dites "en billes"
plates " " " "en écailles".

HOLT insiste sur la nécessité de toujours pratiquer un examen radiologique des membres afin de rechercher ces calcifications.

Enfin, FRAGILITE DES MUQUEUSES

Toutefois celle-ci n'a été que rarement mentionnée dans la littérature.

C - HYPERELASTICITE CUTANEE

Elle est évidente dans la majorité des cas. Il suffit de se souvenir du cas du jeune espagnol décrit par Von MERKEREN dont nous parlions dans l'historique pour comprendre l'importance que celle-ci peut avoir. En s'aidant de sa main gauche il portait à la hanche la peau de son épaule droite et de sa mamelle. Il étendait, etc... etc...

En général, la peau est mince, mobile à la palpation. Elle glisse sur les plans osseux et musculaires. Parfois, de texture veloutée, douce et soyeuse, elle se laisse étirer reprenant ensuite sa position initiale avec un aspect tout à fait normal.

D - HYPERLAXITE ARTICULAIRE

Dans la littérature nous retrouvons peu de grandes laxités articulaires avec subluxations. Un cas de luxation congénitale de la hanche chez un sujet atteint d'ELHERS-DANLOS.

On a rapporté la laxité généralisée et bilatérale de l'articulation temporo-maxillaire. Egalement, des luxations des vertèbres cervicales.

Celle-ci peut atteindre un degré tel que le sujet se touche l'épaule avec la partie postérieure du cou ou debout, les extrémités inférieures en extension, se touche les genoux avec la face. Les articulations sterno-claviculaires peuvent également présenter une hyperlaxité et les clavicules mobiles apparaître indépendantes du sternum.

Mais ce sont surtout les petites articulations des doigts qui sont atteintes. Ainsi pour certains patients, la flexion dorsale du poignet est presque aussi facile que la flexion palmaire. Une simple traction désarticule l'articulation qui revient à sa position initiale lorsqu'on la relâche avec un claquement particulier. La capsule articulaire contenant davantage de fibres élastiques est mince. Les muscles étant grêles et extensibles, on conçoit mieux l'hyperlaxité.

Enfin, le système aponévrotique musculaire est lui aussi atteint. Ce qui est source d'éventrations, de déchirures musculaires.

II - ATTEINTES VISCERALES

Les différents viscères peuvent être le siège de malformations consécutives semble-t-il à la dysgénésie du tissu conjonctif et à l'excès de tissu élastique. L'étude anatomo-pathologique permettra peut-être de les expliquer.

Ainsi hernies hiatales, diverticules, coliques, ectasies, rapportés par BROMBART.

Dilatations des bronches (LAMY)

Dilatations oesophagiennes, prolapsus, hydronéphrose (Mac KUSICK).

ANDRE, DUHAMEL, VERGOZ, citent le cas d'une malade chez laquelle le syndrome a revêtu l'aspect de perforations d'organes.

Elle fut hospitalisée une première fois à l'âge de 9 ans pour perforation spontanée du grêle ayant laissé pour séquelle une éventration de la paroi abdominale.

A 14 ans, nouveau syndrome abdominal aigu. A l'intervention, on découvrit un hémopéritoine associé à un kyste ovarien hémorragique rompu. La cicatrisation de l'incision de paroi a été longue.

A 20 ans, hémopneumothorax gauche. Six mois plus tard, hémopneumothorax droit.

Il s'agit là d'un cas extrême, bien sûr, mais dans lequel les manifestations viscérales semblent faire partie de la maladie au même titre que la fragilité cutanée ou l'hyperélasticité.

En fait, peut-on toujours parler de manifestations majeures de la maladie, faisant intégralement partie du tableau clinique ou d'associations morbides.

Ont été rapportées ainsi :

a) Des malformations ostéo-articulaires

Cyphoscoliose (citée déjà dans l'observation de HALLOPEAU et MACE de LEPINAY);

Spondylolisthesis

Pieds bots

Anomalies des doigts

Manifestations squelettiques ou articulaires qui vont parfois en premier lieu amener le patient à consulter.

A ce propos, SIVERT SVANE, rapporte le cas d'une femme âgée de 54 ans, ayant souffert d'une dislocation bilatérale de la hanche ainsi que de subdislocations des articulations des épaules, guéries spontanément vers 40 ans.

b) Des malformations des oreilles

Clément LAWLEY : cite le cas d'un retard intellectuel chez un

enfant de 11 ans, qui avait en outre une absence de lobe au niveau des oreilles.

c) Anomalies cardio-vasculaires

Malformations congénitales de l'aorte, coartation, anévrisme disséquant. Communication inter-ventriculaire.

Avec les conséquences gravissimes que peuvent avoir de telles malformations, faisant dans certains cas, du syndrome une maladie grave aux complications brutales mettent en jeu le pronostic vital.

Ainsi, FARLAND et FULLER citent deux observations de rupture d'un gros tronc artériel profond. Dans ces 2 cas, l'examen histologique a montré une hyperplasie des fibres élastiques des parois artérielles avec en un point une hémorragie disséquante clivant la média. L'interprétation des auteurs est la suivante : Il existe un défaut propre de la paroi des organes. Excès de fibres élastiques et défaut d'anastomoses des fibrilles collagènes au niveau de la média des artères. S'y ajoute une insuffisance de collagène adventitial ou sous-séreux qui n'assure plus son rôle de soutien normal vis à vis des gaines vasculaires ou des viscères, ce qui permet la distension des parois hyperélastiques et quelquefois leur rupture.

Ce qui fait que le syndrome apparaît comme un trouble général, affectant l'ensemble du tissu conjonctif de l'organisme.

d) Des malformations oculaires

Strabisme, microcornée, hypertelorisme, ectopie du cristallin, épicanthus, sclérotiques bleues.

Donc au terme de cette première étude clinique, le syndrome d'ELHERS-DANLOS apparaît caractérisé dans sa forme majeure par :

- Fragilité cutanée
- Cicatrisation anormale
- Hyperlaxité ligamentaire
- Hyperélasticité cutanée

avec survenue possible d'hémorragies

- cutanées (ecchymoses, hématomes)
- muqueuses (plus rares).

Quant aux manifestations viscérales dont nous avons parlé précédemment, elles font partie du syndrome, pour B.DUPERRAT en particulier.

Tous ces éléments pouvant être groupés différemment, nous serons amenés à porter le diagnostic de syndrome d'ELHERS-DANLOS dans des circonstances extrêmement variées qui poseront parfois de délicats problèmes notamment dans les formes "frontières" du syndrome .
(F. frustes, pauci-symptomatiques ou dissociées).

ETUDE GENETIQUE - MODE DE TRANSMISSION

En 1888, KOPP, attire l'attention sur l'hérédité de la "CUTIS LAXA". Il s'agit là d'une étude extrêmement délicate. Ceci en raison même des difficultés diagnostiques du syndrome; parce qu'il existe des formes frustes, des formes incomplètes, tous les cas ne sont pas dépistés. Ceci d'autant plus qu'il n'existe aucun signe pathognomonique en dehors de la clinique.

Analysons les arbres généalogiques de la littérature (regroupés jusqu'en 1954).

Dans l'arbre II reproduit ci-contre : les ancêtres de la famille (I, 2) étaient probablement atteints car on retrouve la maladie chez les descendants des deux mariages.

Le fils du premier mariage (II, 2) eut 5 enfants (III, 2-3-5 8 et 10) dont les deux premiers étaient phénotypement normaux. Malgré une apparence saine, il semble que (III, 2 et 3) aient pu transmettre les symptômes de l'affection à leur descendance.

Conclusion : les 5 enfants ont hérité le gène de la maladie d'ELIERS-DANLOS (III, 2-3-5 8 et 10), mais trois d'entre eux étaient manifestement atteints (III, 5, 8 et 10) alors que deux n'étaient que conducteurs génotypiques de l'affection (III, 2 et 3).

"Si l'on admet une dominance régulière on s'attendrait à ce que la moitié de 10 descendance soit indemne. L'absence d'individus sains ici peut être due au hasard".

La mère (II, 1) et sa famille furent examinées également. Aucun symptôme ne fut retrouvé.

Il faut noter, de plus, chez les descendants une association à une arachnodactylie pure (III, 15. IV, 13). L'ancêtre I/2 peut être considéré comme porteur des deux affections.

Ces 2 éléments cliniques survenant chez les descendants des deux mariages.

Ainsi : IV (11-12) forme typique combinée à une arachnodactylie.

IV (22) forme peu nette plus arachnodactylie

III (15) 2 cas d'arachnodactylie

IV (13) 2 cas d'arachnodactylie.

De l'analyse du tableau I, (arbres n°13-20-27) il ressort qu'un ascendant d'apparence normale transmet la maladie à ses enfants.

De même (dans les arbres (31-32-33) la récessivité de l'affection devrait être prise en considération, mais on se demande si les ascendants avaient été bien examinés cliniquement et s'il ne s'agit pas de formes incomplètes.

"Dans les familles où un des ascendants est atteint, il y a 26 descendants tarés et 36 indemnes, ce qui compte tenu de la méthode ² est un écart statistiquement non significatif. On ne peut relever de dominance irrégulière". (JOHNSON et FALLS).

Pourtant dans bien des familles un symptôme absent chez le père ou la mère, réapparaît plus tard chez un ou plusieurs enfants. Ce qui signifie que la prédisposition génétique existait mais ne s'extériorisait pas. Il s'agit là de dominance incomplète.

- L'étude de ces nombreux cas familiaux permet de conclure que la maladie d'ELHERS DANLOS se transmet comme un caractère héréditaire dominant. La transmission reposant sur la mutation d'un seul gène. Ce dernier (le gène muté) pouvant être dominant ou irrégulièrement dominant (JANSEN). L'intensité d'expression variant selon la pénétrance du gène. L'apparition de cas isolés dans des familles étudiées sur plusieurs générations, permet bien de conclure à la mutation d'un gène unique qui est, à lui seul, responsable de la totalité des éléments du syndrome (DUPERRAT 1965).

COE et SILVER étudiant les membres de trois générations, ont retrouvé une transmission dominante.

En conclusion :

- 1 - Nous définirons la maladie comme "une anomalie autosomale dominante à pénétrance variable, non liée au sexe" (DUPERRAT).
 - 2 - Nous affirmerons qu'il existe des cas de dominance irrégulière.
 - 3 - L'étude de cas familiaux, notamment celle de JANSEN, n'a pu démontrer de prédominance liée au sexe.
-

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET HISTO-CHIMIQUE

Place occupée par le syndrome d'ELHERS-DANLOS dans le cadre des élastoses.

LE TISSU ELASTIQUE

"Partie la plus différenciée du tissu conjonctif, il n'a pas de vie propre". Il reste tributaire de ce dernier et de sa pathologie.

On conçoit ainsi que la classification des différents types d'élastoses ait été extrêmement difficile.

Les plus récentes datent de 1962 : Mme LEDOUX-CORBUSIER = physio-pathologiques.

1963 : SMITH et DUNHAM.

La classification suivante, anatomo-clinique a été proposée en 1965 par MM. R.DEGOS, J.CIVATTE, R.TOURAINE et J.GUILAIN.

Ces auteurs distinguent deux grands groupes :

I - Des formes dysembryoplasiques	α circonscrites
	β diffuses
II - Des formes acquises	α dégénératives
	β inflammatoires

Parmi les I) formes Dysembryoplasiques β) diffuses avec atteinte prédominante du tissu élastique, nous trouvons :

Cutis Laxa

Gérodermie

Maladie de MARFAN

Maladie d'ELHERS-DANLOS

Pseudo-xanthome élastique

Elastome perforant de LUTZ-MIESCHER

Les épidermolyses bulleuses.

STRUCTURE DES FIBRES ELASTIQUES

En microscopie électronique, la fibre élastique du microscope optique est faite d'un conglomérat de microfibrilles ne présentant pas la striation périodique du collagène ni le spectre de diffraction. La substance fondamentale du conjonctif et de fines fibres collagènes semblent assurer la cohésion.

STRUCTURE MOLECULAIRE

"Le polypeptide élastique se singularise par sa pauvreté en groupes polaires". Nous voyons ici la différence avec le collagène dans lequel les acides aminés sont arrangés entre eux en chaînes polypeptidiques élaborées dans les fibroblastes sous forme de tropocollagène (précurseur soluble). Petits bâtonnets de $2.000 \text{ \AA}$, sécrétés à l'extérieur de la cellule, s'orientant dans le milieu extra-cellulaire parallèlement les uns aux autres, déterminant la périodicité à $640 \text{ \AA}$.

Notons que les chaînes du tropocollagène sont enroulées en forme d'hélice, la fibre étant formée de 3 chaînes polypeptidiques hélicoïdales. Les différentes chaînes étant reliées par des liaisons hydrogène. Tandis que chaque chaîne polypeptidique dans la fibre élastique, doit être indépendante de sa voisine, ceci sur des longueurs importantes : ce qui lui confère la mobilité nécessaire à l'élasticité.

Il existe cependant des liaisons inter-chaîne assurant la cohésion. "Elles sont probablement le fait du peptide coloré de THOMAS et PARTRIDGE".

STRUCTURE CHIMIQUE

Différente de celle du collagène, elle a cependant avec lui des traits communs :

- 1 - Présence d'hydroxyproline mais en quantité beaucoup plus faible.
- 2 - Abondance en proline
Glycocolle jusqu'à 30 %.
- 3 - Pas d'acides aminés soufrés.

- 4 - Pauvreté en tyrosine, en histidine et en tryptophane.
- 5 - Contient très peu d'amino-acides non polaires (ce qui la rapproche de la fibre de caoutchouc).
- 6 - Enfin, une protéine de nature chimique différente, mal précisée, l'élastine forme dégradée du collagène ?

En effet, le collagène dégradé contient des substances que l'on peut confondre avec l'élastine car elles présentent :

- les mêmes affinités tinctoriales
 - sont sensibles à l'action de l'élastase.
-

ETIO-PATHOGENIE

I - THEORIE ELASTIQUE

La surabondance des fibres du tissu élastique dans le derme a favorisé l'opinion selon laquelle la maladie représenterait une hyperplasie primitive du tissu élastique de l'organisme. Colorées par l'orcéine, les fibres apparaissent non seulement plus abondantes, mais plus épaisses, plus sinueuses, plus fortement anastomosées qu'à l'état normal.

II - THEORIE COLLAGENE

Avec JANSEN, on pense davantage à une modification de structure des fibres collagènes. Il existerait une atrophie des fibres collagènes verticales amarrant l'épiderme en profondeur et des fibres horizontales du derme. Ainsi que des anomalies d'anastomoses.

Pour Mac KUSICK, le syndrome apparaît comme un trouble héréditaire du collagène à la fois biochimique et morphologique, distinct des autres anomalies du collagène. L'inextensibilité du collagène normal pouvant dépendre de quelque structure spécifique moléculaire ou inter-moléculaire, qui serait altérée dans le syndrome d'ELHERS DANLOS.

Enfin en 1965, les travaux de WECHSLER et FISHER aboutissent à la conclusion suivante : Il s'agit d'une déficience quantitative en fibres collagènes d'où un déséquilibre entre la proportion de fibres élastiques et de fibres collagènes.

III - TRAVAUX PHYSICO-CHIMIQUES

Certains auteurs, en particulier MASON et RIGBY, se sont attachés à mesurer la stabilité thermique de la peau, celle-ci étant placée dans

des solutions différentes, à des pH différents.

Ces résultats (que l'on voit ci-dessous) n'ont pas été démonstratifs.

ACIDITE	METHODE DE TEST	NORMALE	ELHERS-DANLOS
pH = 6	Tension	58	58
pH = 6	Compression	59	58
pH = 1	Tension	37,5	35,5

Pour d'autres, il existerait un taux d'hydroxyproline urinaire élevé de façon significative. Or l'hydroxyproline est un amino-acide retrouvé dans les produits d'hydrolyse du collagène.

De même, de petites quantités d'hexoses et d'hexosamine (également constituants du collagène) auraient été retrouvées.

IV - TRAVAUX ACTUELS = HISTO-CHIMIE

Les méthodes utilisées actuellement sont :

a) Des méthodes de coloration (Orcéine, Fuschine, Résorcine de Weigert, Méthode de Verhoeff).

Etude des effets de l'élastase sur les éléments colorés par ces réactifs.

Coloration des fibres collagènes par le bleu d'aniline, trichrome de Masson ou la Fuschine acide de Von Gieson.

Mise en évidence des mucopolysaccharides (PAS - amylose, bleu de Toluidine, Bleu Alcian).

Mise en évidence des noyaux aromatiques (Réaction de Millon, Couplage Diazoïque de Lilhe).

b) Etude sur pièces fixées (au formol, en lumière polarisée).

c) Etude sur pièces fraîches (étude de diverses activités enzymatiques).

Histo-enzymologie

Déshydrogénases du métabolisme glucidique accessibles à l'histo-chimie.

Quelques enzymes du métabolisme protidique

Quelques enzymes en relation avec le métabolisme lipidique.

Microscope à fluorescence :

Fluorescence spontanée des fibres élastiques (NIEBAVER 1961).

M.E. : Montrent les altérations du collagène et du tissu élastique.
(Point de vue dynamique).

Ces travaux ont pour but de répondre aux questions suivantes :

- 1 - Les éléments prenant les colorations sont-ils composés de tissu élastique ?
- 2 - Ce tissu est-il pathologique ? dans ce cas quelle est sa structure ?
- 3 - Y a-t-il des altérations du collagène ?
- 4 - Histo-chimie et histo-enzymologie apportent-elles des éléments nouveaux ?

Au microscope électronique, aucune modification notable des fibres élastiques n'a été retrouvée. Aucune altération des fibres collagènes non plus, par rapport aux témoins.

Même épaisseur (1.200 à 1.600 Å)

Mêmes striations croisées avec séparation typique de 640 Å.

(Travaux de JANSEN).

Aucune altération n'avait été retrouvée en microscopie optique.

En conclusion :

Nous avons passé brièvement en revue les différents travaux de la littérature.

Nous concluerons avec M.J.HEWITT que : "la place est étroite pour une étude histologique et histochimique générale du tissu élastique pathologique, entre l'élastose sénile, phénomène évolutif normal, et les diverses élastopathies dont chacune possède sa formule histologique particulière, et que c'est à la morphologie, aidée par l'histochimie qu'il incombe de préciser les lésions intimes des fibres élastiques et de chercher les mécanismes des élastopathies".

Les différentes méthodes d'investigations que nous avons vu précédemment, permettent de travailler désormais dans ce but.

LE PROBLEME DES ASSOCIATIONS MORBIDES

Nous pouvons définir le syndrome d'ELHERS-DANLOS comme une dysplasie du mésenchyme, à caractère héréditaire et familial, à transmission dominante.

En reprenant la littérature, nous pouvons nous rendre compte de l'association fréquente du syndrome d'ELHERS-DANLOS et du syndrome de MARFAN.

POINTS COMMUNS :

SYNDROME DE MARFAN

est une dystrophie conjonctive, héréditaire à transmission dominante.

survenue possible des :

- mêmes anomalies oculaires :

Sclérotiques bleues
Luxation du cristallin
Microcornée

- mêmes anomalies cardio-vasculaires :

Malformations cardiaques
Anévrisme disséquant de l'aorte

- Anomalies rénales

- Hyperlaxité ligamentaire

- Hypotonie musculaire

- Arachnodactylie

La peau ressemblant à celle du syndrome d'ELHERS-DANLOS, présente une élasticité notable. (LE COULANT, A. BROUSTET).

De même

L'OSTEOGENESIS IMPERFECTA

a ses signes propres mais peut comporter d'autres éléments en particulier :

Hyperlaxité ligamentaire (génératrice de luxations)
Hypotonie musculaire
Tendance aux hémorragies (sans anomalies de la crase sanguine).
Teinte bleutée des sclérotiques.

D'autres associations ont été décrites, avec

Gargoylisme
Chondrodystrophies
Elastorrhaxis
Maladie de Recklinghausen

Dans ce dernier cas, il s'agit plutôt de l'association :

Cutis Laxa - Maladie de Recklinghausen cutanée.

Notons :

Cutis Laxa, Cutis hyperélastica, ont été longtemps confondues.

En 1956 : Antoine LARJE définit le syndrome :

Peau trop lâche ou Cutis Laxa
Peau trop élastique ou C.hyperélastica.

D'ailleurs le syndrome d'ELHERS-DANLOS fut décrit longtemps sous le terme de Cutis laxa alors qu'il s'agit d'une Cutis hyperélastica.

Enfin, Mme BAILLON (thèse 1966) cite un cas d'association au syndrome de BONNEVIE - ULLRICH.

Le syndrome d'ELHERS-DANLOS au cours de la maladie de BONNEVIE - ULLRICH peut apparaître comme une modalité d'expression de l'anomalie conjonctive au même titre que les autres "modalités d'expression de l'anomalie conjonctive" au cours du syndrome de MARFAN, de Ostéogenensis Imperfecta, etc. etc...

Ici cependant nous entrons dans le cadre particulier des dysgénésies gonadiques liées à une aberration chromosomique relation possible ?

La question a été posée.

AU TOTAL

L'existence de formes frustes, dissociées, incomplètes, du syndrome d'ELHERS-DANLOS.

L'existence comme nous venons de voir, d'associations morbides, ne facilite pas le diagnostic de la maladie et nous nous posons la question suivante :

Quand pouvons-nous, et quand devons nous porter le diagnostic de syndrome d'ELHERS-DANLOS ?

C'est dans ce but que MM.B.DUPERRAT, F.VAN BREMEERSCH et J.M. MASCARA : ont cherché à établir une cotation chiffrée de la valeur des différents symptômes du syndrome d'ELHERS-DANLOS.

Ils distinguent :

I - Manifestations "primitives" directement liées aux troubles des tissus élastiques et collagènes.

II - Manifestations "associées" sans rapport évident avec le défaut du système fibrillaire cutané et viscéral.

Voici la cotation :

A - PEAU

Hyperélasticité cutanée	1 1/2 point
Fragilité cutanée	1 point
Disjonction des cicatrices	1/2 point
Cicatrices "papyracées"	1/2 point
Décollements pseudo-bulleux	1/2 point
Tumeurs pseudo-molluscoïdes	1/4 point

B - VAISSEaux

Fragilité vasculaire (hémorragies, hématomes)	1/2 point
Anévrisme disséquant de l'aorte	1/2 point
Acrocyanose, engelures	1/4 point

C - VISCERES

Ectasies et diverticules du tube digestif	1/2 point
Rupture spontanée poumon	1/2 point

D - MUSCLE

Hypotonie musculaire	1/4 point
----------------------	-----------

E - ARTICULATIONS

<u>Hyperextensibilité ligamentaire</u>	1 1/2 point
Spondylolisthesis	1/4 point
Cyphoscoliose	1/4 point

F - OEIL

Ectopie du cristallin	1/2 point
Microcornée	1/4 point
Sclérotiques bleues	1/4 point
Epicanthus	1/4 point

Enfin,

Genu Recurvatum	1/4 point
Déformations oreilles	1/4 point
pieds (Clubfoot)	1/4 point
Arachnodactylie	1/4 point
Palais gothique	1/4 point
Hérédité	1 point

3 points ou plus : syndrome d'ELHERS-DANLOS (a condition que la symptomatologie comprenne l'un des signes cardinaux soulignés dans ce tableau).

Moins de 3 points : état ou syndrome non identifiable au syndrome d'ELHERS-DANLOS (mais qui peut verser ultérieurement dans celui-ci).

OBSERVATION

L'observation que nous retranscrivons est celle de M.N.C. née en décembre 1964, hospitalisée dans un service de Pédiatrie Hôpital TROUSSEAU en janvier 1967, pour crise convulsive.

ANTECEDENTS :

A - Personnels

Naissance à terme après une grossesse normale et un accouchement normal aussi.

Poids de naissance voisin de 2,660 kg.

Le cri aurait été immédiat.

Pas de cyanose.

Aucune réanimation n'a donc été nécessaire.

Cependant :

24 heures après la naissance, l'enfant est hospitalisée à NECKER et le diagnostic d'hémorragie méningée est porté.

Séquelle immédiate : paralysie de la face (côté gauche) avec strabisme.

Il semble que le comportement de l'enfant ait été normal par la suite.

Le développement psycho-moteur satisfaisant : notamment

marche vers 17 mois

langage vers 16 - 17 mois.

En avril 1966 (1 an - 4 mois) : otite avec paracentèse bilatérale.

angines banales.

En décembre 1966 (2 ans) : Entérocolite.

En juillet 1966 (2 ans - 7 mois) : hospitalisation pour hématomes siégeant à la face.

Vaccinations : n'en a subi aucune.

B - Enquête familiale : Père 31 ans
Mère 35 ans
1 soeur : 5 ans.

Histoire des troubles ayant motivé l'hospitalisation :

Dans la nuit du 5 au 6 janvier, la mère de l'enfant est réveillée par le bruit d'une respiration anormale. Elle trouve l'enfant, les yeux réversés, le regard vitreux. Le bras droit et la jambe droite sont animés de secousses cloniques.

Deux heures auparavant, la mère aurait trouvé l'enfant "brûlante", mais la notion d'hyperthermie n'a pu être précisée.

EXAMEN DANS LE SERVICE :

A l'entrée :

Examen neurologique :

Tonus RAS

R.O.T. normaux

Réflexe cutané plantaire : indifférent.

Aucun signe méningé.

Le reste de l'examen clinique est négatif.

Aucune éruption.

Le lendemain, l'enfant est apyrétique, en bon état général. Cependant, on constate au retour de l'E.E.G. l'existence d'un hématome jugulaire. Connaissant les antécédents d'hémorragie méningée, un bilan complet de la crase sanguine est pratiqué :

Plaquettes sanguines : 540.000

Rétraction du caillot : normale.

Complexe prothrombique plasmatique :

Méthode globale Quick Prothrombine

100 % 80 %

Proconvertine F.Stuart > 100 %

Accélélerine	100 %
Dosage prothrombine (M.Owren)	25 %

Consommation prothrombine mesurée par la
différence des taux plasmatiques et sériques : 55 %.

Autres examens :

Numérations globulaires	1) G.R. $\simeq$	4.260.000
	H.B. :	85 %
	2) G.R. $\simeq$	4.500.000
	H.B. :	80 %

V.S. = 6 (1° H)

16 (2° H)

F.O. : normal

P.L. : normale

Glycémie : 0,67 g/l

Calcémie : 98 mg/l

Phosphore : 44

Phosphatases : 94

Magnésium : 19 mg/l.

E.E.G.

"Tracé spontané de veille asymétrique montrant surtout lorsque l'enfant garde les yeux ouverts des ondes lentes de grande amplitude dans toutes les dérivations gauches". "Les yeux fermés, l'asymétrie persiste mais tout le tracé est envahi d'éléments anormaux de haut voltage prédominant à gauche. SLI sans effet".

L'enfant sort avec traitement : - Gardenal
- Tegretol.

Second séjour dans le service pour pyrexie (quatre jours plus tard). Sort quelques jours après, avec le même traitement.

L'enfant est revue en consultation en mars :

Age : 2 ans - 3 mois.

Taille : 104 cm

poids : 12,020 kg

Traitement suivi régulièrement.

Cependant, l'interrogatoire de la mère nous apprend que l'enfant a été hospitalisée en chirurgie à TROUSSEAU, du 10 février au 13 mars pour :

Brûlures de la face et du cou,
agent étant soupe bouillante.

De la pommade Mitosyl a été appliquée par la mère.

Etendue : 1,5 %

Profondeur : 1°.

16 jours après l'entrée, la brûlure du menton est sale, est le siège d'une surinfection.

22 jours après l'entrée : greffe de peau mince est pratiquée au niveau du menton. Prise de greffe : cuisse gauche.

E.E.G. (de contrôle) :

"Tracé toujours très ample comportant surtout à gauche de nombreux éléments lents anormaux. Somnolence provoquant une bouffée de pointes ondes. SLI sans effet. E.E.G de dysrythmie lente."

Troisième hospitalisation dans le service (début avril)

pour :

Hyperthermie (39°5)
Accès de pâleur
Sans crise convulsive
Traitement bien suivi (Gardéna - Tégrétol).

Examen : Neurologique normal

Cardiovasculaire : perception d'un souffle systolique, dans toute l'aire mésocardiaque irradiant dans l'aisselle, non perçu dans le dos.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Examen O.R.L. : otite gauche.

E.E.G. : "Tracé spontané toujours uniformément ralenti avec un rythme de fond de 4 à 5 c/s et dont les dérivations médianes postérieures sont envahies d'ondes lentes de haut voltage, irrégulières, prédominant à gauche. SLI sans effet".

Conclusion :

Comitialité cliniquement bien contrôlée, l'existence d'un petit souffle systolique mésocardiaque est confirmée avec axe gauche à E.C.G.

Revue à la consultation en mai :

Poids : 11,440 kg

Taille : 88,7 cm

Age : 2 ans 1/2

E.E.G. : identique au précédent.

Attitude pratiquée : continuer le même traitement.

Cependant : on remarque l'existence de :

nombreux hématomes

aspect élastique de la peau, d'ailleurs retrouvé chez
la mère et la soeur.

On note chez l'enfant :

1) des taches ecchymotiques multiples sur les jambes (si
nombreuses que l'on pensa primitivement à un "enfant martyr".

2) Une peau très élastique.

chez la mère :

Des télangiectasies de la face.

Des cicatrices sur les jambes.

Des hématomes nombreux, faciles et fréquents.

La mère de l'enfant signale en outre que de petits vaisseaux
claquent au niveau de ses doigts formant des hématomes. "Tout le doigt
devient noir" dit-elle. Tendance aux ecchymoses. La peau est élastique.
La moindre coupure entraîne une plaie béante et une cicatrice de type
chéloïdien.

Etant enfant, la mère devait porter un bandage frontal. Elle en
conserve les marques.

Les suites de plaies évoluent vers la cicatrisation chez la mère
comme chez l'enfant, mais il existe des cicatrices résiduelles.

AU TOTAL : Devant :

A - HYPERELASTICITE CUTANEE

modérée mais présente chez la fillette et chez la mère.

B - FRAGILITE DE LA PEAU

Cicatrisation entraînant des cicatrices résiduelles, cicatrices papyracées au niveau des genoux chez la mère, avec ecchymoses et taches pigmentaires au niveau de la face antérieure des tibias.

Cicatrices au niveau de la face et notamment au niveau du front.

Cicatrices également chez la fillette bien que moins nombreuses (notamment au niveau des jambes, menton : énorme cicatrice de greffe).

C - FRAGILITE VASCULAIRE

Hématome au moindre choc chez la fillette. Peut-on y rattacher l'hémorragie méningée néo-natale ?

Hématomes et ecchymoses au niveau des doigts, chez la mère.

D - HYPERLAXITE LIGAMENTAIRE

modérée chez la mère : visible au niveau des doigts.

difficile à mettre en évidence chez la fillette (jeune âge).

Le diagnostic de syndrome d'ELHERS-DANLOS est évoqué.

Par ailleurs, la soeur de la fillette âgée de 5 ans, présente également :

- une hyperélasticité cutanée et
- une fragilité vasculaire.

Donc : sont atteints : la mère et les deux enfants (deux filles).

Que nous apporte l'enquête familiale ?

Peu de choses malheureusement. Il a été impossible de dresser un arbre généalogique, cela malgré des interrogatoires répétés.

La lignée paternelle

semble indemne.

Lignée maternelle

mère 35 ans atteinte.

Une de ses soeurs 46 ans atteinte.

Les 3 autres sont indemnes.

(mais n'a pu être examinée)

↓
Fille

s

5 ans

↓
Fille

M.n

2 ans 1/2

La fillette est adressée à M. HEWITT (Service de Dermatologie
Hôpital BROCA) pour avis.

Des biopsies cutanées sont pratiquées chez les deux fillettes,
confirmant le diagnostic évoqué.

Compte-rendu histologique (M. HEWITT).

H.294 CAM... M.N.

L'examen histologique à l'hématéine éosine ne montre pas d'autre anomalie qu'un derme un peu lâche. L'orcéine, par contre, révèle une augmentation notable du tissu élastique dont les fibres forment des faisceaux denses, surtout dans la partie moyenne du derme moyen. Elle présente en outre un faux aspect d'élastorhexie dû au désordre de la disposition des fibres qui présentent des images diverses, en "fil de fer barbelé", en "faisceaux de cordes", mais on ne voit pas d'anomalies structurales du tissu élastique.

H.295 CAM... S..

L'image histologique est absolument superposable à celle de la soeur, au point que l'image histologique de l'une pourrait être celle de l'autre. On note en outre un peu plus que dans la coupe précédente, dans le derme superficiel, de très longues fibres élastiques isolées qui montent vers l'épiderme.

Une épreuve à l'élastase a été faite sur la coupe H.294, avec une élastase de Worthington, ancienne, dont l'efficacité a pu être testée récemment. La coloration du tissu élastique par l'océine est empêchée dans toute la partie superficielle de la coupe, mais par contre, les fibres denses du derme moyen ont résisté en grande partie aux réactions de l'enzyme.

ASSOCIATIONS MORBIDES

Aucune anomalie n'a été retrouvée chez la fillette.

- Problème du strabisme, apparu comme séquelle de l'hémorragie méningée néo-natale.
- Problème de la comitialité : qui a motivé la première hospitalisation, évidente cliniquement et électriquement. Il est difficile d'établir un rapport avec le syndrome d'ELHERS-DANLOS.

En résumé :

Si nous reprenons dans le cas de l'enfant (n'ayant pas suffisamment de précisions en ce qui concerne la mère et l'autre fillette), la cotation chiffrée établie lors du Congrès de DERMATOLOGIE (1965), nous avons :

Hyperélasticité cutanée	1 1/2 point
Fragilité cutanée	1 point
Cicatrices "papyracées"	1/2 point
Fragilité vasculaire (hémorragies, hématomes)	1/2 point
Facultativement :	3 points 1/2

Hyperélasticité ligamentaire étant donné le caractère modéré de cette hyperélasticité.	1 point 1/2
	5 points

Nous avons donc au moins 3 points 1/2 représentés par les signes cardinaux du syndrome.

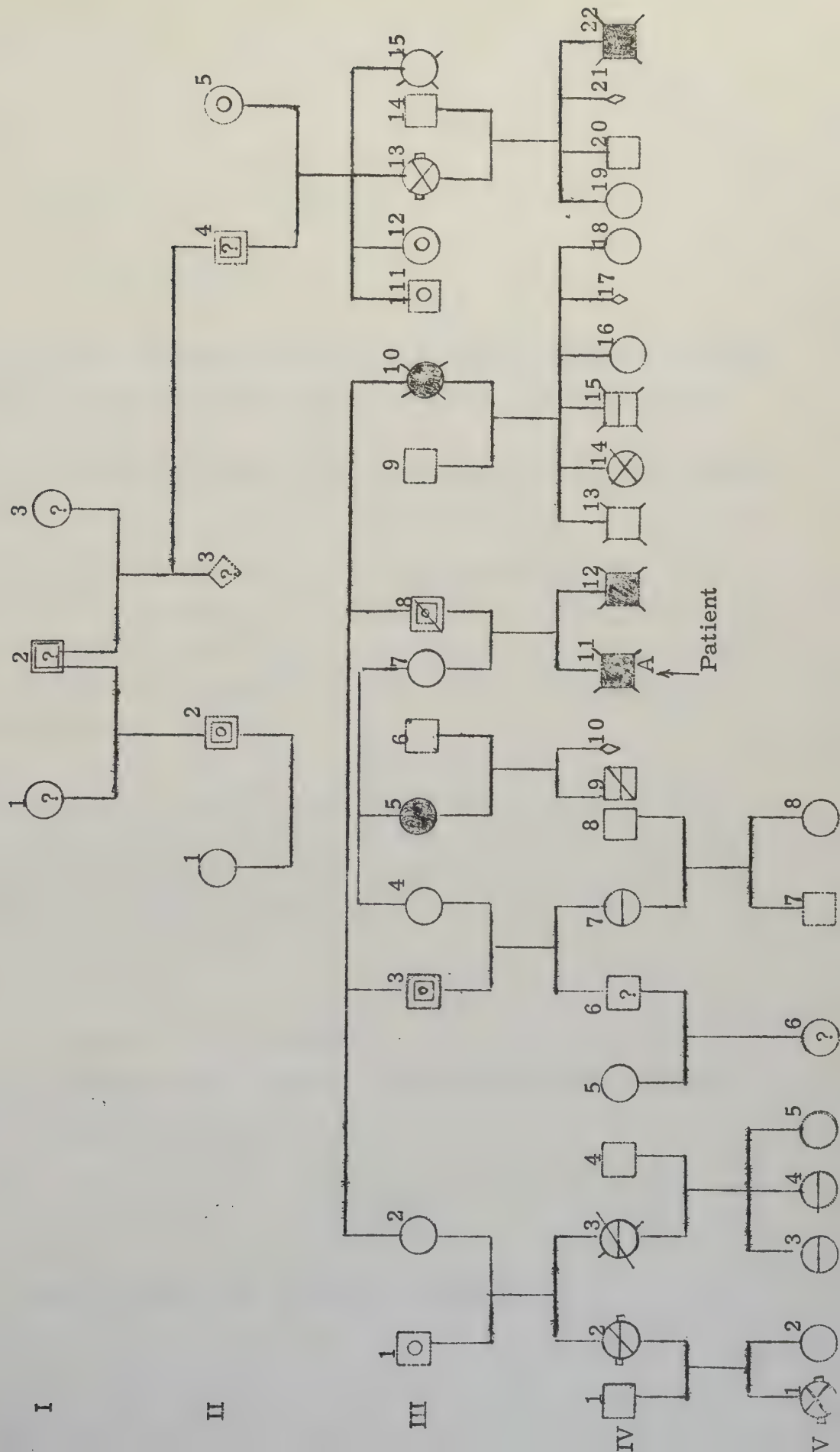
On peut donc parler de syndrome d'ELHERS-DANLOS, à caractère héréditaire et familial, à transmission dominante. (Mère - 2 filles).

L'un des ancêtres de la lignée maternelle était probablement atteint.

La mère et une de ses soeurs étant atteintes.

La moitié de la descendance est touchée.

Dominance incomplète chez l'autre moitié ?



CONCLUSIONS

I - Le syndrome d'ELHERS-DANLOS peut être défini comme une dysplasie du mésenchyme à caractère héréditaire et familial, qui se transmet en dominance.

"Aucun trouble du tissu conjonctif n'a d'histoire aussi ancienne" (Mac KUSICK).

II - Histologiquement, il s'agit d'une altération qualitative et quantitative des fibres collagènes et élastiques avec hyperproduction de matériel élastique en même temps que diminue la proportion du tissu collagène. Ces fibres se dégradent précocement mais leur sensibilité à l'élastase persiste.

III - Génétiquement, l'apparition de cas isolés dans des familles étudiées sur plusieurs générations, permet de conclure à la mutation d'un gène unique qui serait à lui seul, responsable de la totalité des éléments du syndrome (DUPERRAT - 1965).

IV - Enfin et surtout :

A - Le polymorphisme du syndrome

B - La fréquence et la variété de ses associations morbides

C - L'existence de formes frustes

" " dissociées

" " localisées

" " atypiques

posent de multiples problèmes diagnostiques.

Ce qui a conduit MM. DUPERRAT, F.VANBREMEERSCH et J.M.MASCARO à établir une cotation chiffrée de la valeur des différents symptômes du syndrome d'ELHERS-DANLOS. Ils distinguent ainsi :

1 - Manifestations "primitives", directement liées aux troubles des tissus élastiques et collagènes.

2 - Manifestations "associées" sans rapport évident avec le défaut du système fibrillaire, cutané et viscéral.

Notre étude a consisté en une revue d'ensemble des différents problèmes étio-pathogéniques, anatomo-pathologiques et génétiques posés par le syndrome d'ELHERS-DANLOS.

Notre but était :

A - de situer le syndrome dans le cadre des élastoses.

B - de préciser les limites diagnostiques étant donné la fréquence des formes complexes et des associations morbides.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. JULIEN-MARIE

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ELHERS E.

Cutis Laxa. (Dermatol. 1901).

DANLOS M.

1 cas de Cutis Laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux.

Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 1908.

PAUTRIER M.

Note histologique sur 1 cas de cutis élastica avec pseudo-tumeurs aux genoux et aux coudes, présenté par M. DANLOS.

Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 1908.

TSCHERNOCOBOW A.

Cutis Laxa.

(Présentation at first meeting of Moscou Dermatologie and vénérologie Society, 13 nov. 1891). 1892.

GILBERT A., VILLARET M. et BOSVIEL G.

Sur 1 cas d'hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau.

Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1925.

MIGNET A.

Syndrome d'ELHERS-DANLOS.

Thèse Paris - 1933.

DEBRE R. et SEMELAIGNE G.

A propos de la maladie d'ELHERS-DANLOS chez le nourrisson.

Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1936.

TOBIAS N.

DANLOS syndrome associated with congenital lipomatosis.

Arch. Dermat. et Syph. 1939.

RONCHESE F.

Dermatorrhaxis with dermatochalosis and arthrocholosis.
(Ann. J. Disease Children). 1936.

LIENHART O.

La maladie d'ELHERS-DANLOS. Etude clinique, anatomo-pathologique et génétique.
Thèse Nancy - 1945.

JOHNSONS et FALIS H.

Etude génétique et clinique du syndrome d'ELHERS-DANLOS.
Arch. Derm. Syph. juil. 1949.

FREEMAN J.T.

Un cas d'ELHERS-DANLOS.
AM. J. Dis. Child. juin 1950.

KANOF A.

ELHERS-DANLOS. Syndrome. Compte-rendu d'un cas avec suggestion d'un mécanisme causal possible.

JANSEN L.H.

Structure du tissu conjonctif : une explication des symptômes du syndrome d'ELHERS-DANLOS.
DERMATOLOGICA - 1955.

JANSEN L.H.

Le mode de transmission de la maladie d'ELHERS-DANLOS.
J. GENET. HUM. déc. 1955.

VISSIAN, ROWINSKI

ELHERS-DANLOS chez 4 membres d'une même famille.
Bull. Soc. Franç. Derm. janv.févr. 1955.

MAC KUSICK

Héritable disorders of connective tissue.
1956.

SUMMER G.K.

ELHERS-DANLOS.
Am.I Dis. Child. 1956.

RICHETSON G.

Le comportement des greffes de peau et des plaies chez un cas d'ELHERS-DANLOS.
Plast.- Reconstr. Surg. 1957.

HUSEBYE KO et GETZ K.

ELHERS-DANLOS.
Arch. of Derm. déc. 1958.

BASEX A., DUPRE A., PARAUT M.

ELHERS-DANLOS. 1960.

REIDY J.P.

Cutis hyperélastica (ELHERS-DANLOS) et Cutis Laxa.
1963.

COLBACK M.G., DUSART D. et HIRSCH F.

Maladie d'ELHERS-DANLOS.
Presse Méd. 1964.

GOLDEN R.M. et GARRET R.

Une forme fruste de syndrome d'ELHERS-DANLOS.
New-York State. J. Méd. 1964.

GADRAT GUERCY et CABRE

Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphili-
graphie.

Vaste nécrose cutanée provoquée par la vaccination B.C.G. chez
un adulte jeune porteur d'une maladie d'ELHERS-DANLOS.

LARUE A. (LAVAL Médical)

Anomalies des fibres élastiques de la peau.

MASON P. et RIGBY B.J.

ELHERS-DANLOS syndrome. Physical and biochemical aspects.
Archives of pathology Chicago.

DAY H.J. et ZARAFONETIS

Coagulation studies in four patients with ELHERS-DANLOS syndrome.
American Journal of the Medical Sciences.

Mac FARLANE N. et FULLER D.E.

Mortalité dans le syndrome d'ELHERS-DANLOS due à la rupture
spontanée des grandes artères.
New England. J. Med. 1964.

ANDRE R., DUHAMEL G., VERGOZ D. et LAVALLEE R.

Incidences hémorragiques et viscérales de l'ELHERS-DANLOS.
B.M. Soc. Med. Hop. Paris 1965.

LISTER R., NOGVERON A., SANCHEZ MEDAL I.

Déficiencia d'un facteur thromboplastique plasmatique dans
ELHERS-DANLOS.
Ann. of Int. Med. 1960.

Mac KUSICK, VICTOR A.

Heritable Disorders of connective tissue.

Mme BAILLON Odile

A propos d'un cas d'association d'un syndrome de TURNER-BONNEVIE-ULLRICH et d'un syndrome d'ELHERS-DANLOS.

GOODMAN R.M., WOOLEY C.F., FRAZIER R.L.

ELHERS-DANLOS se manifestent en même temps d'un syndrome de MARFAN.

New-England J. Méd. sept. 1965.

THOMAS Ch., CORDIER J., ALGAN B.

Altérations oculaires de la maladie d'ELHERS-DANLOS.
Archives ophtalmologie Paris.

LAPLANE R., HARTMANN J.

Présentation d'un cas de maladie d'ELHERS-DANLOS.
Archives françaises de Pédiatrie 1952.

DUPERRAT B.

Syndrome d'ELHERS-DANLOS.
Gaz. Méd. France. 1965.

HEWITT J.

Histologie et histochimie générale du tissu élastique pathologique.
Congrès Dermat. Paris. Juin 1965.

